

## BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-505838

(43) 公表日 平成10年(1998)6月9日

(51) Int. Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 45/00	ADA	A 6 1 K 45/00	ADA
7/00		7/00	Y
			W
			D
7/48		7/48	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-510339	(71) 出願人	ラモット・ユニバーシテイ・オーソリテ イ・フオー・アプライド・リサーチ・アン ド・インダストリアル・デベロップメン ト・リミテッド
(86) (22) 出願日	平成7年(1995)9月13日		イスラエル・66975ラマトアビブ・ハイム レバノンストリート32
(85) 翻訳文提出日	平成9年(1997)3月12日	(72) 発明者	サビオン, ナフタリ
(86) 国際出願番号	PCT/US95/11678		イスラエル・54052ギバトシユムエル・オ ラニムストリート9/16
(87) 国際公開番号	WO96/08248	(72) 発明者	ブレナー, サラ
(87) 国際公開日	平成8年(1996)3月21日		イスラエル・ヘルツリアービトウアク・エ ツエルストリート36
(31) 優先権主張番号	110943	(74) 代理人	弁理士 小田島 平吉
(32) 優先日	1994年9月13日		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	イスラエル (IL)		

(54) 【発明の名称】 皮膚疾患治療用組成物

(57) 【要約】

皮膚疾患の治療、緩和又は予防のために、コレステロール合成阻害剤が使用される。

(2)

特表平10-505838

## 【特許請求の範囲】

1. 1種類のキャリア及び、1種類の活性成分として、有効量のコレステロール合成阻害剤を含んでなる、皮膚への局所投与用組成物。
2. 製薬学的組成物である、第1項記載の組成物。
3. コレステロール合成阻害剤が3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A (HMG-CoA) レダクターゼの阻害剤である、第2項記載の製薬学的組成物。
4. 前記阻害剤がロバスタチンである、第3項記載の製薬学的組成物。
5. 前記ロバスタチンの濃度が約0.2-10%である、第4項記載の製薬学的組成物。
6. 前記ロバスタチンの濃度が約2%である、第5項記載の製薬学的組成物。
7. 尋常性アクネ、乾癬、頭皮ふけ症及び脂漏からなる群から選ばれた皮膚疾患の治療のための、第1項から第6項までのいずれかに記載の製薬学的組成物。
8. 抗微生物剤、皮膚剥脱剤又は種々のレチノイド；の群から選ばれた抗アクネ剤を含んでなる、第7項記載のアクネ治療用製薬学的組成物。
9. 皮膚疾患の治療、緩和又は予防のための局所用製薬学的組成物の調製のための、コレステロール合成阻害剤の使用。
10. 前記のコレステロール合成阻害剤が3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A レダクターゼ (HMG-CoA レダクターゼ) 阻害剤である、第9項記載の使用。
11. 前記の阻害剤がロバスタチンである、第10項記載の使用。
12. 皮膚に、製薬学的に有効量のコレステロール合成阻害剤を局所投与することを含んでなる、皮膚疾患の治療、緩和又は予防の方法。
13. 前記コレステロール合成阻害剤が3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A レダクターゼ (HMG-CoA レダクターゼ) 阻害剤である、第12項記載の方法。
14. 前記阻害剤がロバスタチンである、第13項記載の方法。

(3)

特表平10-505838

## 【発明の詳細な説明】

## 皮膚疾患治療用組成物

## 発明の分野

本発明は概括的に、皮膚の症状を改善することを目的とした、皮膚上への局所投与用組成物の分野にある。本発明は、種々の皮膚症状、特にアクネを改善するために有効な方法及び組成物を提供する。

## 発明の背景

アクネは、最も一般的には約14才から約19才の間の青年期に発生する、特に顔面及び頸部の毛嚢脂腺小胞の慢性的炎症性疾患である。アクネは皮脂分泌増加、小胞管の漏斗下部における角質増殖、微生物集落形成増加及び炎症を伴う (Strauss, J.S., J.Dermatol. Treat., 1:3-6(1989))。特別な食餌療法を始めとして、既知のアクネ発生物質 (例えば、低品質の化粧品) による皮膚の接触の抑制、プロゲステロンもしくはエストロゲンを含有する内分泌調製物の使用、等の、アクネ及びその他の皮脂腺の炎症の治療のための種々の方法が提唱されてきたが、それらは大部分は有効性が証明されていない。その他防腐剤、抗バクテリア剤及び広範囲抗生物質を局所及び全身の両投与で使用することも提唱されてきた。

これまで使用されたすべての抗アクネ剤は皮脂腺における微生物集団の増殖、角質化及び面胞 (コメド) の形成を抑制することに有効であった。しかし、これまで使用された抗アクネ剤のごく僅かしか皮脂の分泌率の減少に有効でなく (Gollnick, H., J.Dermatol. Treat. 1:S23-S28(1990))。そしてどの薬剤も毛嚢脂腺単位中の脂質の生合成に影響を与える点では有効ではなかった。

コレステロール、スクアレン及びコレステリルエステルのようなイソプレノイド群は、その最終生成物がコレステロールであるメバロナート (mevalonate) 経路を経由して合成される (Goldstein, J.L., Brown, M.S., Nature, 348, 425(1990))。前記のイソプレノイド群の前駆物質である、メバロナートの生成を制御する主要な酵素の一つは3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A (HMG-CoA) レダクターゼである。この酵素の阻害剤はコレステロールの合成を阻害し

(4)

特表平10-505838

、そしてそれにより、動脈硬化症、高脂血症及び関連疾患の治療のための抗高コレステロール血症剤として使用される。これらの阻害剤の一例はロバスタチン (Lovastatin) (Merck Index 5460, U.S. 4,231,938) である。このHMG-COAレダクターゼ阻害剤を含んでなる製薬学的組成物は動脈硬化症又は高脂血症の患者に経口又は非経口投与される。

#### 発明の要約

本発明により、驚くべきことに、アクネはコレステロール合成阻害剤の局所投与により治療することができることが見いだされた。本発明により、種々の皮膚疾患の治療のためにコレステロール合成阻害剤が使用される。

従って本発明により、1種類のキャリア並びに、1種類の活性成分として、有効量のコレステロール合成阻害剤を含んでなる、皮膚への局所使用のための組成物が提供される。

本発明の組成物は製薬学的又は化粧品組成物にすることができる。

本発明の製薬学的組成物は尋常性アクネ、乾癬、頭皮ゆけ症及び脂漏を含む種々の症状に使用することができる。

本発明は更に、皮膚疾患の治療、緩和又は予防のための局所用製薬学

的組成物の調製のための、コレステロール合成阻害剤、例えばHMG-COAレダクターゼ阻害剤の使用に関する。

本発明により更に、1種類のキャリア及び、1種類の活性成分として、有効量のコレステロール合成阻害剤を含んでなる組成物を、皮膚上に局所投与することを含んでなる、皮膚症状の改善方法が提供される。本方法の具体的な適用はアクネの治療、緩和又は予防である。

「有効量」の術語は、望ましい治療的又は製薬学的効果を達成するために必要な活性成分の量を意味すると理解するべきである。例えば、本発明の製薬学的組成物中のコレステロール合成阻害剤の有効量は、皮膚症状の改善を達成するための、治療枠組内の製薬学的組成物の投与プログラムにおいて十分な量である。

本発明により有効なコレステロール合成阻害剤は最終生成物、すなわちコレステロール、あるいは前駆物質のアセチルCOA及びアセトアセチルCOAからコ

(5)

特表平10-505838

レステロールを生成する種々の段階のメバロナート経路のいずれかの中間生成物、の生成を阻害する種々の物質である。それらの阻害剤は、種々の段階で関与する酵素を阻害する物質、あるいは中間生成物の金属イオン封鎖剤として作用する物質である可能性があり、これらの両者ともこの過程で生成されたコレステロールの量を減少させる。

本発明の好ましい態様によると、コレステロール合成阻害剤は、ロバスタチンのようなHMG-C o A レダクダーゼを阻害する物質である。

ロバスタチンの濃度は好ましくは約0.2-10%であり、最も好ましくは約2%である。

コレステロール合成阻害剤は、二次感染の治療又は予防のための抗微

生物剤、例えば抗生物質、皮膚剥脱剤のレチン-A（別個にもしくはレソルジノール、等と併用して）のような種々のその他の薬剤と併用して皮膚に投与することができる。

本発明の組成物のキャリアは、例えば、エタノール、ゲル、リボソーム調製物、軟膏、こう薬、等のようなあらゆる製薬学的に又は化粧品として許容できるキャリアにすることができる。

実施例：

#### I. 組成物の調製

ロバスタチンカプセル (Mevacor(商標), Merck, U.S.A.) を粉碎し活性成分を95%エタノールによる抽出及び濾過により賦形剤から分離させてロバスタチンの2%エタノール溶液を生成した。

#### II. 臨床試験

前記の調製物の効果を2件の別個の臨床試験でテストした。

##### A. 試験 I

前記のように調製された製薬学的組成物を尋常性アクネを患う2名の対象の顔面に、12週間にわたり毎日2回局所投与した。患者は試験開始の30日前にすべてのその他の局所及び全身の抗アクネ治療、並びに治療開始の7日前に、すべての顔面及び化粧品治療を中止するよう要請された。

(5)

特表平10-505838

アクネの症状を、治療開始前及び治療開始の4、8及び12週後に、炎症性アクネ病巣（丘疹及び膿胞）並びに非炎症性アクネ病巣（白色及び黒色面胞）を含むすべてのアクネ病巣を記録することにより評価した。

どちらの患者においても、すべての前記の病巣における改善が認められそして、12週の治療期間の終わりには病巣の数は半数未満に減少し

た。エタノールの結果と思われる、皮膚の軽度の乾燥を除いて副作用は認められなかった。

#### B. 試験II

軽度から中等度のアクネを患う、男性2名及び女性2名からなる16-25才の4名の患者を前記の調製物で治療した。すべての医薬品及び化粧品を14日間停止し、その後患者に8週間毎日2回当該調製物を投与し、その治療期間中その他のすべての治療形態及び化粧品の使用を控えるよう要請した。治療前、並びに治療の4週及び8週間後に、アクネ病巣（丘疹、膿胞並びに白色及び黒色面胞）の数を記録し、そして次頁の表1に示される結果は、すべての形態の病巣の数の減少により示される、4名すべての患者における改善を示した。

(7)

特表平10-505838

表 1

治療前後のアクネ病巣の数

患者	病巣	治療前	1ヵ月後	2ヵ月後
1	膿胞	10	7	3
	丘疹	11	3	2
	白色及び黒色面胞	18	10	7
2	膿胞	17	15	2
	丘疹	17	15	10
	白色及び黒色面胞	18	15	6
3	膿胞	7	2	—
	丘疹	12	7	4
	白色及び黒色面胞	22	14	7
4	膿胞	20	18	5
	丘疹	16	9	5
	白色及び黒色面胞	15	10	5
平均	膿胞	13	10	2
	丘疹	14	8	5
	白色及び黒色面胞	18	12	6

(8)

特表平10-505838

【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1997年1月17日

【補正内容】

本発明の組成物は製薬学的又は化粧品組成物にすることができる。

本発明の製薬学的組成物は尋常性アクネ、乾癬、頭皮ふけ症及び脂漏を含む種々の症状に使用することができる。

本発明は更に、皮膚疾患の治療、緩和又は予防のための局所用製薬学的組成物の調製のための、コレステロール合成阻害剤、例えばHMG-COAレダクターゼ阻害剤の使用に関する。

本発明により更に、1種類のキャリア及び、1種類の活性成分として、有効量のコレステロール合成阻害剤を含んでなる組成物を、皮膚上に局所投与することを含んでなる皮膚症状の改善のための方法が提供される。本方法の具体的な適用はアクネの治療、緩和又は予防である。

「有効量」の術語は、望ましい治療的又は製薬学的効果を達成するために必要な活性成分の量を意味すると理解するべきである。例えば、本発明の製薬学的組成物中のコレステロール合成阻害剤の有効量は、皮膚症状の改善を達成するための、治療枠組内の製薬学的組成物の投与プログラムにおいて十分な量である。

本発明により有効なコレステロール合成阻害剤は最終生成物、すなわちコレステロール、あるいは前駆物質のアセチルCoA及びアセトアセチルCoAからコレステロールを生成する種々の段階のメバロナート経路のいずれかの中間生成物、の生成を阻害する種々の物質である。それらの阻害剤は、種々の段階で関与する酵素を阻害する物質、あるいは中間生成物の金属イオン封鎖剤として作用する物質である可能性があり、これらの両者ともこの過程で生成されたコレステロールの量を減少させる。

#### 請求の範囲

1. 1種類のキャリア及び、1種類の活性成分として、有効量のコレステロール合成阻害剤を含んでなる、皮膚への局所投与用組成物。
2. 製薬学的組成物である、第1項記載の組成物。

(9)

特表平10-505838

3. コレステロール合成阻害剤が3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A (HMG-CoA) レダクターゼの阻害剤である、第2項記載の製薬学的組成物。
4. 前記阻害剤がロバスタチンである、第3項記載の製薬学的組成物。
5. 前記ロバスタチンの濃度が約0.2-10%である、第4項記載の製薬学的組成物。
6. 前記ロバスタチンの濃度が約2%である、第5項記載の製薬学的組成物。
7. 1種類のキャリア及び、1種類の活性物質として、有効量のコレステロール合成阻害剤を含んでなる、アクネの治療用製薬学的組成物。
8. 1種類のキャリア及び、1種類の活性物質として、有効量のコレステロール合成阻害剤を含んでなる、頭皮ふけ症の治療用製薬学的組成物。
9. 1種類のキャリア及び、1種類の活性物質として、有効量のコレステロール合成阻害剤を含んでなる、脂漏の治療用製薬学的組成物。
10. 抗微生物剤、皮膚剥脱剤又は種々のレチノイド：の群から選ばれた抗アクネ剤を含んでなる、第7項記載のアクネ治療用製薬学的組成物。
11. 皮膚疾患の治療、緩和又は予防のための局所用製薬学的組成物の調製のための、コレステロール合成阻害剤の使用。
12. 前記皮膚疾患がアクネである、第11項記載の阻害剤の使用。
13. 前記皮膚疾患が頭皮ふけ症である、第11項記載の阻害剤の使用。
14. 前記皮膚疾患が脂漏である、第11項記載の阻害剤の使用。
15. 前記コレステロール合成阻害剤が3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼ (HMG-CoAレダクターゼ) 阻害剤である、第11項記載の使用。
16. 皮膚に、製薬学的に有効量のコレステロール合成阻害剤を局所投与することを含んでなる、皮膚疾患の治療、緩和又は予防の方法。
17. 前記コレステロール合成阻害剤が3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼ (HMG-CoAレダクターゼ) 阻害剤である、第17項記載の方法。

(10)

特表平10-505838

18. 前記阻害剤がロバスタチンである、第18項記載の方法。
19. 前記皮膚疾患がアクネである、第17項記載の方法。
20. 前記皮膚疾患が頭皮ふけ症である、第17項記載の方法。
21. 前記皮膚症状が脂漏である、第17項記載の方法。

(11)

特表平10-505838

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. appl. application No.  
PCT/US95/11678

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(6) A61K 31/35 US CL 514/460 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/460 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base searched during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US, A, 4,231,938 (MONAGAHAN ET AL.) 04 November 1980, see entire document.	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family groups.		
* Special categories of cited documents: "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claims as to which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 JANUARY 1996		Date of mailing of the international search report 20 JAN 1996
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-7230 Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992		Authorized officer J. L. COLLINGS Telephone No. (703) 305-1235

(12)

特表平10-505838

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>9</sup>

識別記号

FI

A 61 K 31/35

A 61 K 31/35

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ, UG), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, C H, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, M W, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN

特表平10-505838

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】平成15年2月18日(2003.2.18)

【公表番号】特表平10-505838  
 【公表日】平成10年6月9日(1998.6.9)  
 【年号号数】  
 【出願番号】特願平8-510339  
 【国際特許分類第7版】

A61K 45/00 ADA  
 7/00

7/48  
 31/35

【F1】

A61K 45/00 ADA  
 7/00 Y  
 W  
 D  
 7/48  
 31/35

手続補正書

別紙

平成14年11月10日

特許庁長官 木田 一郎 様

## 1. 事件の概要

平成8年特許第510339号

## 2. 補正をする者

申請人の関係 特許出願人

名称 フォット・ユニバーシティ・オーソリティ・フォー・アブ  
 イト・リサーチ・アンド・インダストリアル・デベロップ  
 メンツ・リミテッド

## 3. 代理人

〒101-0002  
 住所 東京都港区赤坂1丁目5番15号  
 日本電信公社

氏名(印) 弁護士 小田島 孝 郎

電話 03-850-2256

## 4. 補正命令の交付

なし(自発)

## 5. 補正の趣意

請求の範囲

## 6. 補正の内容

別紙のとおり

【請求の範囲】

【1】. キャリア及び置換成分として3-ヒドロキシ-3-メチルグル  
 テリル酸エステル(HMG-CoA)レダクターゼの遺伝子を含有する、  
 皮膚への局部投与用組成物。

2. 製造上の組成物である、請求項1記載の組成物。

3. 遺伝子組換え微生物を用いて製造された請求項1記載の組成物。

4. 2-アスタチンの量が約0.2-1.0%である請求項3記載の  
 組成物の組成物。

5. ロバハチン酸の量が約2%である請求項3記載の組成物の組  
 成物。

6. キャリア及び置換成分として3-ヒドロキシ-3-メチルグル  
 テリル酸エステル(HMG-CoA)レダクターゼの遺伝子を含有する、  
 アミノ酸誘導体製剤用組成物。

7. キャリア及び置換成分として3-ヒドロキシ-3-メチルグル  
 テリル酸エステル(HMG-CoA)レダクターゼの遺伝子を含有する、  
 皮膚への局部投与用組成物。

8. キャリア及び置換成分として3-ヒドロキシ-3-メチルグル  
 テリル酸エステル(HMG-CoA)レダクターゼの遺伝子を含有する、  
 皮膚への局部投与用組成物。

9. 請求項1、2、3、4、5、6、7、8のいずれか1項に記載の組成物に  
 加えてアミノ酸誘導体を含有する組成物も記載の組成物である。

特表平10-505838

10. 皮膚疾患の治療、緩和又は予防のための局所用医薬品の組成物の試験のための、3-ヒドロキシ-3-ノチルデカリル塩酸塩Aとブクラーゼ（HMG-CoAレグラーゼ）の併用剤の使用法。

11. 皮膚疾患が対象である治療1012等の使用法。

12. 皮膚疾患が対象である治療1012等の使用法。

13. 皮膚疾患が対象である治療1012等の使用法。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**